

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.01.030

• 技术交流 •

手术联合替莫唑胺治疗维族与汉族成人恶性胶质瘤的疗效观察

田海龙, 刘瑾, 朱正权, 孙哲, 刘亮, 夏海成

关键词: 恶性胶质瘤; 替莫唑胺; 疗效; 民族

中图分类号: R739.41 文献标识码: B

文章编号: 1000-8578(2012)01-0116-02

0 引言

目前国内外针对恶性胶质瘤的治疗原则是以手术为基础的综合治疗, 由于肿瘤复发较快, 治疗效果不理想。替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 是新一代烷化剂类化疗药物, 易透过血脑屏障、服用方法简便、有效率高、不良反应小的特点, 为治疗恶性胶质瘤带来了突破^[1-2]。作者应用 TMZ 对维吾尔族和汉族两个民族共 29 例恶性成人胶质瘤患者进行治疗, 对比其疗效。

1 资料和方法

1.1 资料

2007 年 10 月 1 日—2010 年 6 月 30 日经手术治疗病理证实为成人颅内恶性胶质瘤患者 (WHO 分级 III ~ IV 级)。入选标准: 年龄 ≥ 18 岁; 患者血常规: HGB ≥ 100 g/L; WBC $\geq 4 \times 10^9$ /L; ANC $\geq 1.5 \times 10^9$ /L; PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L; BUN ≤ 1.5 倍正常上限; 谷丙转氨酶及碱性磷酸酶 ≤ 2.5 倍正常上限; KPS 评分 ≥ 70 ; 非妊娠期或哺乳期妇女; 术后复查 MRI, 肿瘤切除体积在 60% 以上; 汉族或者维族。排除标准: 原发恶性肿瘤合并颅外转移; 严重肝肾功能损害患者及骨髓抑制; 活动性感染; 接受放疗。手术切除程度、疗效判断标准及不良反应评价标准参照文献及实体瘤治疗。

疗效评价标准 RECIST 进行^[3-5]。生存时间 (over all survival, OS) 和肿瘤进展 (time of tumor progression, TTP)

的起点事件为手术, 终点事件为患者死亡或随访终止; PD 终点事件为 MRI 影像发现肿瘤进展或患者出现神经功能恶化。肿瘤无进展生存比 (PFS) 以 6 月和 12 月来计算。

1.2 给药方法

全部病例接受手术切除治疗, 术后给予 TMZ (国产药商品名: 蒂清, 由天津天士力公司生产), 初始用量每天 150 mg/m², 连用 5 天, 距手术时间 ≥ 2 周。第 2 周期开始剂量固定: 每天 200 mg/m²。每周期间隔 28 天, 用药前 3 天复查肝功能及血常规, 待指标符合纳入标准时开始化疗。一个周期结束第 1、4 天, 常规复查肝功能及血常规。

1.3 随访

电话、信件和电子邮件随访, 分别在工作日及休息日电话随访 3 次。截止 2010 年 6 月 20 日~2010 年 6 月 30 日, 无应答并且无回信者视为失访。

1.4 统计学方法

统计学处理应用 SPSS 16.0 统计软件对数据处理, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 χ^2 (四格表确切概率法) 和 t 检验分析结果, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

29 例患者入选 (维/汉 = 14/15), 见表 1。25 例完整随访, 2 例完成 2 周期化疗后失访 (维、汉各 1 例), 2 例 1 周期化疗后失访。29 例患者接受 112

周期 TMZ 单独或联合化疗, 包括福莫司汀 (Fotemustine, FC-NU) 每天 70 mg/m², 每日 1 次, 静脉连用 2 天; 卡莫司汀 (Car-

mustine BCNU) 每天 (80 ~ 100) mg/m², 每日 1 次, 连用 3 天。

2.2 PFS、TTP 及 OS

维汉两组间 6 m PFS, 12 m PFS 和 TTP 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 汉族患者 6 mPFS、12 mPFS 比数比明显高于维族患者; 两组间 OS 差异无统计学意义 ($P = 0.34$), 见表 2。

2.3 生活质量

两组患者生活质量有不同程度改善, 部分稳定, KPS 评分降低 4 例 (维: 汉 = 3:1)。化疗后 KPS 评分差异具有统计学意义 ($P = 0.02$), 见表 1。

2.4 不良反应

胃肠道症状为化疗期间出现的最常见症状, 恶心 18 例 (维: 汉 = 10:8), 呕吐 5 例 (维: 汉 = 3:2), 给予盐酸格拉司琼注射液 3 mg 静点或肌注, 症状缓解; 白细胞减少 5 例 (维: 汉 = 1:4), 给予药物治疗恢复; 肢骨痛 3 例 (维: 汉 = 2:1), 化疗周期结束时消失; 1 例联合化疗时出现严重肝功能异常, 终止化疗。

3 讨论

胶质瘤年发病率在 (5~10)/10 万人左右, 恶性胶质瘤占 60% 以上。易复发、生存质量差、无进展生存期短, 仍然是脑恶性胶质瘤术后化疗中的难题。曾经认为卡氮芥是最有效的一线药物, 但最终缺乏有力的临床证据^[1-2,6]。TMZ 是新近研发的第 2 代烷化剂——咪唑四嗪类的衍生物, 具有广谱抗肿瘤活性, 特别是对传统治疗药物产生耐受的肿瘤。药物不良反应小, 患者耐受能力相对提高, 可以使肿瘤得到更久的化疗时间^[2,6-7]。

Chibbaro 等^[8]认为 TMZ 可以改善复发 GBM 患者的生存质量; Tolcher 等^[6]认为长期持续给予 TMZ 治疗, 可有效降低肿瘤细胞内 AGT 水平; Gerson^[9]认为 TMZ 可以提高 BCNU 的细胞毒作用, 其协同作用在体外实验已获证实^[10]。国内以汉族人群为研究对象的多项报道肯定 TMZ 对中国人恶性脑胶质瘤有较好的近期疗效, 和国内外文献报道结果相似^[1,10-11]。新疆地区生活着 1 000 万左右维吾尔族人群, 计胶质瘤年发病人数在 500~1 000 人, 目前尚

收稿日期: 2011-04-25; 修回日期: 2011-09-13

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属医院神经外科

通信作者: 夏海成, E-mail: qianbianbai@sina.com

作者简介: 田海龙 (1978-), 男, 博士在读, 主治医师, 主要从事神经肿瘤的诊疗与治疗工作

表 1 各组病例特点
Table 1 Cases characteristics in different groups

Factor	Uyghur (n = 14)	Han (n = 15)	χ^2	t	P
Age(Y)	36 ± 5.9	44.5 ± 3.2		0.69	0.54
Gender(M/F)	9/5	11/4	0.11		0.70
Course of disease(m)	6 ± 3.9	4 ± 2.2		2.13	0.04
Surgical extent			2.70		0.11
Total removal	8(8/14)	13(13/15)			
Subtotal removal	4(4/14)	1(1/15)			
Partial removal	2(2/14)	1(1/15)			
Pathologic type			1.56		0.20
Anaplastic astrocytoma (AA)	8(8/14)	9(9/15)			
Glioblastoma multiforme(GBM)	6(6/14)	6(6/15)			
Chemotherapy			4.82		0.03
TMZ	9(9/14)	14(14/15)			
Combined chemotherapy	5(5/14)	1(1/15)			

表 2 维汉两组间临床疗效、肿瘤进展时间及生存时间
Table 2 The differentiation of PFS, TTP and OS in two groups

Factor	Uyghur (n = 14)	Han (n = 15)	χ^2	t	P
6 m PFS	4/14	8/15	5.00		0.03
12 m PFS	12/14	5/15	4.12		0.02
TTP	6.4(3~17.6)	7.5(1~9)		1.82	0.01
KPS score			6.97		0.02
90~100	5	6			
70~90	3	7			
<70	6	2			
Overall survival(OS)	10.5(2~40)	13(2~36)		0.93	0.34
6-month OS	11/14	13/15		0.28	0.651
12-month OS	8/14	10/15		0.09	0.71

无任何关于 TMZ 治疗维吾尔族胶质瘤的文献报道。针对这一部分患病人群的治疗及评价仍然是个空白。

本结果显示,维吾尔族患者病程较汉族患者长($P = 0.04$),分析认为:患者多来自于南疆盆地(12/14),受交通及语言交流的影响,难以及时得到早诊断、早治疗;维吾尔族较汉族患者更倾向选择联合用药($P = 0.03$),考虑原因如下:(1)受经济条件限制,部分患者(5/14)完成 TMZ 多个周期化疗困难,只好用 BCNU 等临床不良反应较大、相对廉价的化疗药物替代;(2)患者的文化素质、生活环境对治疗依从性有一定影响,复发患者缺乏继续治疗的信心。两组患者在治疗效果上存在差异,维吾尔族患者 TTP、6mPFS 和 12mPFS 较汉族患者低($P = 0.006$ 、

0.026 和 0.033),分析原因:(1)汉族患者多数可完成至少 4 个周期的 TMZ 化疗;维吾尔族患者由于前述原因,常出现用药中断或无法按周期用药的情况。(2)维吾尔族患者术前病程相对较长,肿瘤侵犯范围广泛,手术全切比数比低于汉族患者(8/13),可能成为术后易复发的危险因素,需增加病例数量进行论证。术后 KPS 评分($P = 0.029$)同上述分析吻合:同汉族患者相比,维吾尔族患者术前神经功能损害的表现较重,虽然接受减瘤手术,但是神经功能恢复欠理想,KPS 评分较低。

本研究结果提示不同民族成人恶性胶质瘤患者具有不同的发病情况和临床特点,术后应用 TMZ 进行辅助治疗的效果存在差异,希望今后在大样本的研究中作更深入的探讨。

参考文献:

[1] Cavaliere R, Wen PY, Schiff D. Novel therapies for malignant gliomas[J]. Neurol Clin, 2007 25(4):1141-1171.

[2] Balana C, Capellades J, Teixidor P, et al. Clinical course of high-grade glioma patients with a "biopsy-only" surgical approach; a need for individualised treatment [J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(12):797-803.

[3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- V. 1. 2008, Central Nervous System Cancers[S].

[4] Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults; a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome [J]. J Neurosurg, 2001, 95 (5): 735-745.

[5] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92 (3):205-216.

[6] Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules[J]. Br J Cancer, 2003, 88 (7):1004-1011.

[7] Ducray F, Benouaich-Amiel A, Idbaih A, et al. Complete response after one cycle of temozolomide in an elderly patient with glioblastoma and poor performance status [J]. J Neurooncol, 2008, 88(2):185-188.

[8] Chibbaro S, Benvenuti L, Caprio A, et al. Temozolomide as first-line agent in treating high-grade gliomas: phase II study [J]. J Neurooncol, 2004, 67(1-2): 77-81.

[9] Gerson, SL. Clinical relevance of MG-MT in the treatment of cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(9):2388-2399.

[10] Khan RB, Raizer JJ, Malkin MG, et al. A phase II study of extended low-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas[J]. Neuro Oncology, 2002, 4 (1): 39-43.

[11] Zeng XQ, Shen CH, Pu PY, et al. A clinical effect of temozolomide vs. semustine in patients with malignant gliomas[J]. Chin J Neurol, 2006, 22(4): 204-207. [曾宪起, 申长虹, 浦佩玉, 等. 应用替莫唑胺对照司莫司丁治疗恶性脑胶质瘤的疗效观察[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22 (4):204-207.]

[编辑:周永红;校对:杨 卉]